



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 319 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 01959
(22) A bejelentés napja: 1994. 01. 12.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
93200145.6 1993. 01. 21. EP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 94/00092
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/16710

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/58

A 61 K 31/78

A 61 P 31/10

A 61 P 29/00

(40) A közzététel napja: 1996. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 09. 30.

(72) Feltalálók:

Cauwenbergh, Gerard Frans Maria Jan, Vorselaar
(BE)

Francois, Marc Karel Josef, Brüsszel (BE)

Wouters, Alfons Jeanne, Beerse (BE)

(73) Szabadalmaz:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

(74) Képviselő:

Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

Topikális ketokonazol készítmények és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány topikális „olaj a vízben” típusú emulzió formájú gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely hatóanyagként ketokonazolt és acetamid-glükokortikoszteroidként dezonidot és segédanyagként dermatológiai-lag elfogadható hordozót tartalmaz, amelynek pH-ja 2,5 és 6 között van.

A találmány kiterjed a készítmény előállítására is. A fenti gyógyszerkészítmény gyulladásos és/vagy antimikotikus terápiában alkalmazható.

BEST AVAILABLE COPY

A Mykosen 23(8), 426–439 (1980) irodalmi helyen beszámolnak a ketokonazol hatásáról triamcinolon-acetonid jelenlétében.

A WO 92/18133 gombaölő és szteroidtartalmú folyékony vizes oldatot ír le szájvízként történő alkalmazásra.

A glükokortikoid-alapú készítményeket már régóta használják a bőr gyulladásainak kezelésére. Ugyanakkor a ketokonazolkészítmények hatékonynak mutatkoztak gombás fertőzések kezelésében is. A bőrbetegségek azonban gyakran egyidejűleg jellemezhetők gyulladásos állapotok és gombás fertőzések kombinációjával, mert a bőr gyulladásos folyamatai megteremtik a patogén mikroorganizmusok növekedésének és szaporodásának feltételeit. Gyakran nem elegendő a különböző bőrbetegségek kezelésére egy gyulladásgátló vagy egy gombaölő szer önmagában történő alkalmazása, mint gyógyszerterápia. Mindaddig a ketokonazol és glükokortikoidot tartalmazó készítmény előállításának akadálya volt, hogy a szteroid ketokonazol jelenlétében destabilizálódik. A stabilitásproblémák, melyek egy 17-észter szteroid és egy imidazol gombaölő kombinációjából adódnak, ismeretese példaként az 5 002 938 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból.

A jelen találmány olyan fizikokémiai stabil készítményekre vonatkozik különböző patológiai bőrrendellenességek kezelésére, melyek egyszerre tartalmaznak ketokonazolt és acetamid glükokortikoszteroidként dezonidot.

A jelen találmány tehát olyan „olaj a vízben” típusú emulzió formájú topikális készítményre vonatkozik, amely ketokonazolt, acetamid glükokortikoszteroidot és dermatológiailag elfogadható hordozót tartalmaz, melynek pH-ja 2,5 és 6 között van. A találmány kiterjed továbbá a készítmény előállítására, a készítménynek a bőr gyulladásos és gombás fertőzésének kezelésére történő alkalmazására.

A találmány szerinti készítmény tehát kettős farmakológiai hatással, azaz antimikrobiális és gyulladáscsökkentő hatással jellemezhető.

Váratlanul azt találtuk, hogy az acetamid glükokortikoszteroidokhoz tartozó dezonid gyulladásgátló hatása fokozódik ketokonazol jelenlétében. Ezért a találmány kiterjed ezen kívül a ketokonazol alkalmazására dezonid gyulladásgátló hatásának fokozójaként. Következésképpen kevésbé hatásos szteroidot is alkalmazhatunk az ismert készítményekkel összevetve, amely összevethető gyulladásgátló hatással rendelkezik, és amely valószínűleg csökkenti a szteroidok helyi alkalmazásával összefüggő hátrányos reakciók előfordulását és súlyosságát.

A találmány szerinti készítmények kiváló fizikokémiai stabilitása az irodalom ismeretében meglepő. A „stabil készítmény” kifejezést olyan készítményre használjuk, amelyben a dezonidtartalom csökkenése 12%, előnyösen 10%, még előnyösebben 6% alatti 6 hónapos tárolás után 30 °C-on vagy ez alatti hőmérsékleten.

A ketokonazol az 1-acetil-4-[4-[2-(2,4-diklór-fenil)-2-imidazol-1-il-metil-1,3-dioxolán-4-il-metoxi]-fe-

nil]-piperazin generikus neve. A ketokonazol olyan értelemben használjuk, hogy a ketokonazol a szabad bázis formájában fordul elő, illetve lehet gyógyszerként elfogadható addíciós sója, sztereokémiai izomer formája és tautomer formája. Az előnyös ketokonazol vegyület a (±)-(cisz) szabad bázisforma.

A savaddíciós sókat úgy állíthatjuk elő, hogy a bázisformát megfelelő savval reagáltatjuk, a megfelelő sav lehet például szerves sav, például hidrogén-halogenid, például sósav vagy hidrogén-bromid, kén-sav, salétromsav, foszforsav vagy szerves sav, például ecetsav, propánsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxipropánsav, 2-oxo-propánsav, etánsav, propándisav, butándisav, (Z)-buténdisav, (E)-buténdisav, 2-hidroxibutándisav, 2,3-dihidroxibutándisav, 2-hidroxil, 2,3-propántrikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexán-szulfaminsav, 2-hidroxibenzoesav, 4-amino-2-hidroxibenzoesav stb. Az addíciós sókhoz tartoznak a szolvátok is, melyeket a ketokonazol, valamint a ketokonazol sók is képezhetnek. A szolvátok is a találmány körébe tartoznak, például hidrátok, alkoholátok stb.

A ketokonazol és előállítása, valamint farmakológiai tulajdonsága a 4 335 125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek. A ketokonazol olyan gombaölő imidazolszer, amely széles spektrumú hatást mutat olyan gombák és élesztők ellen, mint amilyenek: *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii*, a legtöbb dermatofita ellen, mint például az *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* és *Trichophyton* spp., valamint néhány baktérium ellen is hatásosak, mint amilyenek például: *Erysipelotrix insidiosa*, *Staphylococcus hemolyticus* és *Streptococcus pyogenes*.

Az acetamid glükokortikoszteroidok olyan glükokortikoszteroidok, melyek a szteroid váz 16- és 17-helyzetében lévő 2-propanonnal képezett ciklusos acetal jelenlétével jellemezhetők. Az acetamid glükokortikoszteroidok például a dezonid, fluclozinid, fluocinolon acetamid, fluocinonid, flurandrenolid, formokortál, halcinonid, triamcinolon acetamid stb. A találmány szerinti szteroid a dezonid.

A készítmények komponenseinek mennyiségét a készítmény össztömegére vonatkoztatott tömeg%-ban fejezzük ki, az arányokat is tömeg/tömegarányban definiáljuk.

A találmány szerinti készítményekben a ketokonazol koncentrációja 0,5–5%, előnyösen 1–3, különösen 2%. A szteroid mennyisége a készítményben 0,01–0,1%, előnyösen 0,04–0,06%, különösen 0,05%. Általában a ketokonazol és a szteroid mennyiségének aránya 5:1–50:1, különösen 40:1.

A találmány szerinti „olaj a vízben” típusú készítmények bármely ismert formában előfordulhatnak, például folyékony formák, például oldat, emulzió, gél vagy szuszpenzió, vizes, alkoholos vagy olajos közeg-

ben, például kölnivíz, pakolás, lotion, bőrtelj, tejes lotion és sampon, vagy félig folyékony készítmények, például krém, hidrogél, gél, pép, kenőcs, kenet, tinktúra stb. A hordozó az „olaj a vízben” emulzió, különösen amely ásványolajat vagy még inkább paraffinolajat tartalmaz. A folyékony készítményeket előnyösen bármilyen helyi adagolásra alkalmas eldobható készülékbe csomagolhatjuk, ilyenek például a flakonok, palackok vagy lehet spray formájában, vagy inert préselt gázt, mint felhajtógázt használhatunk, például nitrogént vagy szén-dioxidot, vagy pedig egy olyan szivattyút, amely aeroszolt szolgáltat. A szilárd készítményeket alkalmazhatjuk a bőrre por, pamacs segítségével, vagy közvetlenül egy fedő stick segítségével. A félig folyékony készítményeket megfelelő ismert konténerekbe csomagolhatjuk, például műanyag, üveg- vagy kerámia-tubusokba vagy téglékbe, például PVC-vel fedett alumíniumtubusokba.

A hatóanyagokon kívül a találmány szerinti készítmények tartalmaznak dermatológiailag elfogadható hordozót. A hordozó lehet egy vagy több nem jelentős gombaölő vagy gyulladásgátló hatással rendelkező komponens, melyek a bőr számára jól tolerálhatók. A találmány szerinti készítmények tartalmaznak továbbá különböző adalékokat, például antioxidáns, sűrítőszer, nedvesítőszer, emulgeálószer, pufferrendszert, konzerválószer, kelátképző szer stb. Antioxidánsként például megemlíthetők a tokoferol, a butil-hidroxi-anizol, a butil-hidroxi-toluol, az aszkorbil-palmitát, az aszkorbil-oleát, az alkil-gallát stb. A butil-hidroxi-anizolt előnyösen antioxidánsként használjuk 0,001–0,1%, még inkább 0,002–0,01%, és leginkább 0,005% koncentrációban. A sűrítőszer lehet például liofób szerek, például 1-oktadekanol, 1-hexadekanol, glicerin-monosztearát, méhviasz stb., vagy liofil szerek, például cellulózszármazékok, például nátrium-karboxi-metil-cellulóz, polietilénlikol; kitin és származékai, poloxamerek, agyagok, természetes gumik, keményítőszármazékok stb. Az 1-oktadekanolt és 1-hexadekanolt előnyösen 0,25–10%, még előnyösebben 4% mennyiségben használjuk. A megfelelő nedvesítőszer lehet például szorbitán-észterek poli-oxi-etilén-származékai, például poliszorbát 80 (=Tween 80®), poliszorbát 20 (=Tween 20®), nátrium-lauril-szulfát, nátrium-dioktil-szulfoszukcinát stb. Emulgeálószerként használhatunk például anionos, kationos vagy előnyösebben nemionos emulgeálószer, például szacharóz-észtereket, glükóz-észtereket, polioxi-etilezett zsírsav-észtereket, polioxi-etilezett zsíralkohol-észtereket, glicerin-észtereket, például glicerin-monosztearátot, szorbitán-észtereket, például szorbitán-monopalmitátot (=Span 40®), szorbitán-monosztearátot (=Span 60®), szorbitán-észterek polioxi-etilén-származékait, például poliszorbát 40 (=Tween 40®), poliszorbát (=Tween 60®) stb. A Span 60®-t és a Tween 60®-t előnyösen 2, illetve 1,5% mennyiségben adagoljuk. A Span 40®-t és Tween 40®-t hasonló koncentrációkban adagolhatjuk, mint a Span 60®-t és a Tween 60®-t. A pufferrendszerek tartalmaznak megfelelő mennyiségű sav- és báziselegyet, a sav lehet foszforsav, borostyánkősav, borkősav, tejsav, előnyösen citromsav, és a bázis külön-

sen nátrium-hidroxid vagy dinátrium-hidrogén-foszfát. A pufferrendszerek a pH-t 2,5 és 6 között tartják, előnyösen 3–5, még előnyösebben 3,5–4,5 között. A konzerválószer, melyeket a mikroorganizmusok pusztító hatásának megelőzésére használunk, lehetnek benzoosav, szorbinsav, metil-parabén, propil-parabén, imidazolidinil-ureum-származékok, például Germall 115® és Germall II®, formaldehid és formaldehid donorok, fenoxetol, benzil-alkohol, kvaterner vegyületek, például benzil-alkónium-klorid. A fenti konzerválószer hatását adott esetben fokozhatjuk 1,2-propándiol hozzáadásával, amely nedvesítő hatást is mutat. A benzoosav és az 1,2-propándiol használt mennyisége 0,2 és 10% körüli. A kelátképző szer lehet például EDTA. Adott esetben színezőszert adhatunk a készítményhez, amely lehet például Allura Red AC (dinátrium-6-hidroxi-5-(6-metoxi-4-szulfonáto-m-tolilazo)-naftalin-2-szulfonát), lehet továbbá Canthaxanthin (β , β -karotén-4,4'-dion), Sunset Yellow FCF (dinátrium-6-hidroxi-5-(4-szulfonáto-fenilazo)-naftalin-2-szulfonát) stb. A készítmény továbbá tartalmazhat parfümöt vagy más különös illatot képező szert, és/vagy egy vagy több pigment, például cink-oxidot, kaolint, vas-oxidot stb.

Az előnyös készítmények a készítmény összetömegére vonatkoztatva a következő összetételűek lehetnek:

- (a) 0,5–5% ketokonazol;
- (b) 0,01–0,1% dezonid;
- (c) 0,5–20% sűrítőszer;
- (d) 0,5–10% emulgeálószer;
- (e) 0,001–0,1% antioxidáns;
- (f) 0,05–0,5% nedvesítőszer;
- (g) a készítmény pH-ját 2,5 és 6 között tartani képes puffer;

(h) kielégítő mennyiségű dermatológiailag elfogadható konzerválószer a készítmény lebomlásának megelőzésére;

- (i) 0,5–50% dermatológiailag elfogadható sója; és
- (j) víz.

Különösen előnyös készítmények, amelyek

- 1–3% ketokonazol;
- 0,04–0,06% dezonidot;
- 5–10% sűrítőszer;
- 1–5% emulgeálószer;
- 0,001–0,01% antioxidáns; és
- 0,05–0,2% nedvesítőszer tartalmaznak.

Különösen előnyös készítmények a készítmény összetömegére vonatkoztatva a következő összetételűek:

- (1) 2% ketokonazol;
- (2) 0,05% dezonid;
- (3) 4% 1-oktadekanol és 4% 1-hexadekanol;
- (4) 2% Span 60® és 1,5% Tween 60®;
- (5) 0,005% butil-hidroxi-anizol;
- (6) 0,1% Tween 80®;
- (7) 2,4 citromsav és 2,5% dinátrium-hidrogén-foszfát;
- (8) 0,2% benzoosav és 10% 1,2-propándiol;
- (9) 1% paraffinolaj;
- (10) víz; és
- (11) 0,0005% Allura Red AC.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény előállításához a hatásos mennyiségű hatóanyagokat jól elke-

verjük dermatológiailag elfogadható hordozóval. A hordozókészítményt előnyösen külön állítjuk elő, és hozzáadjuk ezután a hatóanyagot. Egy előnyös módszer szerint a készítményt a következőképpen állítjuk elő:

- (a) a konzerválószerkeket összekeverjük 50–100 °C-on, előnyösen 70–90 °C-on a vizes fázis egy részével;
- (b) a sűrítőszerkeket, az emulgeálószerkeket, az anti-oxidánsokat és az olajfázist 65–90, előnyösen 75–80 °C-on keverjük össze;
- (c) az (1) és (2) lépésekben előállított fázisokat homogenizáljuk, és 50 °C alá, előnyösen 40 °C alá lehűtjük,
- (d) a nedvesítőszerkeket, a puffereket és adott esetben a színezőanyagokat feloldjuk a vizes fázis visszamaradó részében, majd a hatóanyagokat keverés közben szuszpendáljuk benne;
- (e) a (3) és (4) lépésben előállított fázisokat homogenizáljuk, és szobahőmérsékletre hűtjük.

A fenti eljárást előnyösen inert atmoszférában, például nitrogénban vagy oxigénmentes argonban végezzük. A ketokonazol és/vagy a kortikoszteroidot adott esetben hozzáadhatjuk a hordozóhoz úgy, hogy a megfelelő porokat a hordozókészítményt tartalmazó konténerbe vezetjük vákuumban. Továbbá előnyös lehet, ha a hatóanyagokat mikronizált formában alkalmazzuk, így növeljük a gyógyszer és a bőr érintkezési felületét. A mikronizált formákat ismert mikronizálási eljárással állíthatjuk elő, például megfelelő malomban megőröljük, és megfelelő szitán átszítjuk. A készítményeket előnyösen csökkentett hőmérsékleten, előnyösen 15 °C alatt, még előnyösebben 4–8 °C-on tároljuk.

A találmány szerinti készítményeket a fent leírt módon a bőr gyulladásos és/vagy gombás fertőzésének helyi kezelésére használjuk. A találmány szerinti készítményeket használhatjuk például kontakt dermatitisz, atopikus dermatitisz, ekcéma, seborrheás dermatitisz, intertrigo, pruritus, napégés stb. kezelésére.

A találmány szerint megelőzhető emlősök bőrének gyulladásos és/vagy gombás fertőzése vagy csökkenthető vagy gyógyítható, beleértve az embert is, oly módon, hogy az emlősök bőrére helyileg alkalmazzuk a fenti készítményt, olyan mennyiségben, amely képes megelőzni, csökkenteni vagy gyógyítani a bőr gyulladásos és/vagy gombás fertőzését. A találmány kiterjed továbbá a ketokonazol és/vagy acetamid glükokortikoszteroidot, különösen dezonidot tartalmazó gyógyszerkészítményre, mint egyidejű, külön-külön és egymás utáni alkalmazásra a gyulladásellenes és/vagy antimikotikus terápiában. Az ilyen készítmények például egy kitből állnak, amely egyrészt tartalmaz egy konténert megfelelő ketokonazoltartalmú készítménnyel, és egy másik konténert, amely acetamid glükokortikoszteroidot, különösen dezonidot tartalmazó készítményből áll. Ez a termék rendelkezhet azal az előnnyel, hogy ha az orvos egyidejűleg kívánja alkalmazni a gombaölő és gyulladásgátló szert, akkor mindegyik komponensből kiválaszthatja a megfelelő

mennyiséget, és az adagolás sorrendjét, illetve időpontját.

A találmány szerinti készítményeket helyileg alkalmazzuk úgy, hogy a fertőzött területet és a közvetlen környezetét befedjük a szerrel. Általában a készítmény hatásos dózisa egy-háromszor adagolható naponta 1–21 napig. Nyilvánvaló, hogy a hatékony dózis csökkenthető vagy növelhető a kezelt egyén reakciójától függően és/vagy az orvos értékelésétől függően. A hatékony dózis tehát csak irányadó, és nem korlátozó jellegű.

Az alábbi példákkal a találmány további részleteit világítjuk meg.

1. példa

F1 Komponens Mennyiség, mg/g krém

| | |
|----------------------------|--------------|
| ketokonazol | 20 |
| mikrofinomságú dezonid | 0,5 |
| 1,2-propándiol | 100 |
| 1-oktadekanol | 40 |
| 1-hexadekanol | 40 |
| Span 60® | 20 |
| Tween 60® | 15 |
| paraffinolaj | 10 |
| Tween 80® | 1 |
| butil-hidroxi-anizol | 0,05 |
| citromsav | 2,372 |
| dinátrium-hidrogén-foszfát | 2,476 |
| benzoesav | 2 |
| Allura Red AC | 0,0005 |
| tisztított víz | q. s. 1 g-ig |

Eljárás:

- (a) Nitrogénatmoszférában 100 mg 1,2-propándiolt és 680 mg tisztított vizet 70 °C-ra melegítünk.
- (b) Egy másik készülékben 113 mg tisztított vizet 90–100 °C-ra melegítünk, és keverés közben feloldunk benne 2 ml benzoesavat.
- (c) Az (1) és (2) vizes frakciókat nitrogéngáz-atmoszférában homogenizáljuk.
- (d) Egy másik készülékben 75 °C-on 15 percig nitrogénöblítés közben összekeverünk 40 mg 1-oktadekanolt, 40 mg 1-hexadekanolt, 20 mg Span 60®-t, 15 mg Tween 60®-t, 10 mg paraffinolajat és 0,05 mg butil-hidroxi-anizolt.
- (e) Ezután a (3) vizes frakciót és a (4) olajfrakciót nitrogéngáz atmoszférában homogenizáljuk, és az elegyet kevés közben 35 °C-ra hűtjük.
- (f) Egy külön készülékben 53 mg tisztított vizet nitrogénnel öblítünk 30 percig. Ezután 1 mg Tween 80®-t, 2,476 mg dinátrium-hidrogén-foszfátot, 2,372 mg citromsavat és 0,0005 mg Allura Red AC-t feloldunk benne és közben nitrogénatmoszférában keverjük. Ezután 20 mg ketokonazol mikrofinom és 0,5 mg dezonid mikrofinom anyagot szuszpendálunk keverés közben nitrogéngáz-atmoszférában a fenti elegyen.
- (g) Végül a (6) vizes fázist, amely a hatóanyagokat tartalmazza, hozzáadjuk az (5) hordozó emulzióhoz nitrogéngáz atmoszférában és a kapott emulziót

20 °C-ra hűtjük keverés közben nitrogén öblítés közben.

Hasonlóan állítjuk elő:

| F2 Komponens | Mennyiség, mg/g krém | | F5 Komponens | Mennyiség, mg/g krém |
|------------------------|----------------------|----|----------------------------|----------------------|
| ketokonazol | 20 | | ketokonazol | 20 |
| mikrofinomságú dezonid | 0,525 | | dezonid | 0,5 |
| | | 5 | 1,2-propándiol | 100 |
| | | | 1-oktadekanol | 75 |
| | | | 1-hexadekanol | 50 |
| | | | butil-hidroxianizol | 0,05 |
| | | 10 | metil-paraben | 1,8 |
| | | | propil-paraben | 0,2 |
| | | | citromsav | 2,47 |
| | | | dinátrium-hidrogén-foszfát | 3,33 |
| | | | Tween 80® | 1 |
| | | 15 | Span 60® | 15 |
| | | | Tween 60® | 15 |
| | | | paraffinolaj | 10 |
| | | | tisztított víz | q.s. ad 1 g |
| | | | F6 Komponens | Mennyiség, mg/g krém |
| | | 20 | ketokonazol | 20 |
| | | | dezonid | 0,5 |
| | | | 1,2-propándiol | 100 |
| | | | 1-oktadekanol | 75 |
| | | | 1-hexadekanol | 50 |
| | | 25 | butil-hidroxianizol | 0,05 |
| | | | metil-paraben | 1,8 |
| | | | propil-paraben | 0,2 |
| | | | citromsav | 1,06 |
| | | | dinátrium-hidrogén-foszfát | 1,87 |
| | | 30 | Tween 80® | 1 |
| | | | Span 60® | 20 |
| | | | Tween 60® | 15 |
| | | | paraffinolaj | 10 |
| | | | tisztított víz | q.s. ad 1 g |
| | | 35 | F7 Komponens | Mennyiség, mg/g krém |
| | | | ketokonazol | 20 |
| | | | dezonid | 0,5 |
| | | 40 | 1,2-propándiol | 100 |
| | | | 1-oktadekanol | 75 |
| | | | 1-hexadekanol | 50 |
| | | | butil-hidroxianizol | 0,05 |
| | | | metil-paraben | 1,8 |
| | | 45 | propil-paraben | 0,2 |
| | | | citromsav | 0,91 |
| | | | dinátrium-hidrogén-foszfát | 2,07 |
| | | | Tween 80® | 1 |
| | | 50 | Span 60® | 20 |
| | | | Tween 60® | 15 |
| | | | paraffinolaj | 10 |
| | | | tisztított víz | q.s. ad 1 g |
| | | 55 | | |
| | | 60 | | |

2. példa

Az alábbi táblázat összefoglalja százalékosan a dezonidkoncentráció csökkenését, amelyet akkor mérünk, amikor több ketokonazol dezonid krémkészítményt és kereskedelmi forgalomban lévő 0,1%-os dezonid Sterax® készítményt tároltunk legfeljebb 6 hónapig és legfeljebb 30 °C-on.

| | | Dezonidcsökkenés % | | | | | | | |
|----------------|-------|--------------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|---------|-------------------|
| | Hónap | F1 pH=3,8 | F2 pH=3,8 | F3 pH=3,8 | F4 pH=4,5 | F5 pH=5 | F6 pH=5,5 | F7 pH=6 | Sterax® pH=6,9 |
| RT (+22 °C) | 1 | | | | 0,5 | 1,8 | 3,1 | 4,6 | |
| | 2 | | | | 0,4 | | | | |
| | 3 | | | | | 4,1 | 7,5 | 9,7 | 4,0 |
| | 6 | | | | | 3,5 | 9,5 | 14,1 | 0 |
| 25 °C | 6 | 5,3 | 3,4 | 5,4 | | | | | |
| 30 °C | 1 | | | | 1,9 | 1,1 | 5,6 | 7,0 | |
| | 2 | | | | 2,2 | | | | |
| | 3 | 5,6 | 3,4 | 2,1 | | 5,0 | 8,8 | 17,5 | |
| | 6 | 5,3 | | | | 10,7 | 9,9 | 24,5 | 0 |

Világos, hogy a pH 6 alatti készítmények mutatnak dezonidkoncentráció-csökkenést, amely kevesebb, mint 12% akármelyik leírt feltétel mellett.

Farmakológiai adatok a ketokonazolnak acetamid típusú glükokortikoszteroidokra gyakorolt gyulladásgátló hatásának fokozására

Randomizált kettős vakvizsgálatot végeztünk annak megállapítására, hogy a 2% ketokonazol és a 0,05% dezonidot tartalmazó kombinált krém gyorsabban csökkentette-e a gyulladt tinea crurist (gombafertőzés által okozott

25

30

A pácienseknek két készítményt adtunk, és azt az utasítást kapták, hogy naponta egyszer kezeljék az érintett területeket 14 egymást követő napon. A gyulladás tüneteit és jeleit az indulásnál és a 2., 4., 7. és 14. napon vizsgáltuk meg. A páciensek, akik a kezelésre reagáltak, visszatértek a 28. napon egy két hetes utókezelésre, annak ellenőrzésére, hogy nincs-e visszaesés. A gyulladást a bőrvörösség (eritéma) (E) jelenléteként definiáltuk. S (hámítás), I (viszketés). B (égés)/P (fájdalom).

Az alábbi eredményeket kaptuk:

| Keto/Dez vs. Dez | Nap | E | S | I | B/P | B/P+I | E+B/P+I |
|---------------------|-----|----|----|----|-----|-------|---------|
| | 2 | ++ | | | | | |
| | 4 | ++ | | | | | |
| | 7 | ++ | ++ | ++ | | ++ | ++ |
| | 14 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | 28 | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

++ = ketokonazol/dezonid csoport lényegesen jobb ($p < 0,05$) mint a dezonidcsoport

A táblázat következménye, hogy a ketokonazol/dezonid csoport lényegesen jobb hatású, mint a dezonidcsoport eritéma esetében a 2., 4., 7. és 14. és 28. napon, a hámítás, viszketés/fájdalom + viszketés és eritéma + égés/fájdalom + viszketés tünetek esetében a 7., 14. és 28. napon, valamint égés/fájdalom tünet esetében a 14. és 28. napon.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Topikális „olaj a vízben” típusú emulzió formájú gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként ketokonazol és acetamid típusú glükokortikoszteroidként dezonidot és dermatológiailag elfogadható hordozót tartalmaz, amelynek pH-ja 2,5 és 6 közötti.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelynek pH-ja 3 és 5 közötti.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a ketokonazol és a dezonid tömegaránya 5:1–500:1.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a dermatológiai hordozó lehet víz, dermatológiailag elfogadható olaj, és a pH-t 2,5 és 6 között tartó puffert.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a dermatológiai hordozó sűrítőszert, emulgeálószer, antioxidáns és nedvesítőszert tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely

(a) 0,5–5% ketokonazol;

(b) 0,01–0,1% dezonidot;

(c) 0,5–20% sűrítőszert;

(d) 0,5–10% emulgeálószer;

(e) 0,001–0,1% antioxidáns;

- (f) 0,05–0,5% nedvesítőszert;
 (g) a pH-t 2,5 és 6 között tartó puffert;
 (h) a készítmény lebomlását megelőző mennyiségű dermatológiailag elfogadható konzerválószer;
 (i) 0,5–50% dermatológiailag elfogadható olajat; és
 (j) vizet

tartalmaz a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, ahol
 a ketokonazol 1–3% mennyiségű;
 a dezonid mennyisége 0,04–0,06%;
 a sűrítőszere 5–10%;
 az emulgeálószer 1–5%;
 az antioxidáns 0,002–0,01%; és
 a nedvesítőszere 0,05–0,2%, a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely

- (a) 2% ketokonazol;
 (b) 0,05% dezonid;
 (c) 4% 1-oktadekanol és 4% 1-hexadekanol;
 (d) 2% Span 60[®]-t és 1,5% Tween 60[®]-t;
 (e) 0,005% butil-hidroxiz-anizol;
 (f) 0,1% Tween 80[®]-t;
 (g) 2,4% citromsavat és 2,5% dinátrium-hidrogén-foszfátot;
 (h) 0,2% benzooesavat és 10% 1,2-propándiolt;
 (i) 1% paraffinolajat;
 (j) vizet; és
 (k) 0,00005% Allura Red AC-t

tartalmaz, a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

9. Eljárás az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti „olaj a vízben” típusú emulzió előállítására, *azzal jellemezve*, hogy gyógyszerileg hatásos mennyiségű keto-

konazol és acetamid glükokortikoszteroidként dezonidot alaposan összekeverünk dermatológiailag elfogadható, 2,5–6 pH-jú hordozóval.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

(i) a konzerválószerkeket összekeverjük a vizes fázis egy részével, miközben 50–100 °C-ra, előnyösen 79 °C-ra melegítjük,

10 (ii) a sűrítőszert, az emulgeálószer, az antioxidáns és az olajos fázist 65–90 °C-ra, előnyösen 75–80 °C-ra történő melegítés közben összekeverjük,

(iii) az (1) és (2) lépésben előállított fázisokat homogenizáljuk, és 50 °C alatti, előnyösen 40 °C alatti hőmérsékletre hűtjük,

15 (iv) a nedvesítőszereket, a puffereket és adott esetben a színezőanyagokat feloldjuk a vizes fázis megmaradó frakciójában, és ezután a hatóanyagokat keverés közben ezekben szuszpendáljuk;

20 (v) a (3) és (4) lépésben előállított fázisokat homogenizáljuk és szobahőmérsékletre hűtjük.

11. Ketokonazol alkalmazása acetamid glükokortikoszteroidként dezonid gyulladásgátló hatásának fokozására szolgáló gyógyszer előállítására.

12. Ketokonazol és acetamid glükokortikoszteroidként dezonidot tartalmazó termék szimultán egyenkénti vagy egymást követő alkalmazásra gyulladásos és/vagy antimikotikus terápiában.

13. A 12. igénypont szerinti termék, amely egy kitből áll, amely tartalmaz egy konténert ketokonazol-tartalmú készítménnyel, és egy másik konténert acetamid-glükokortikoszteroidként dezonidot tartalmazó készítménnyel.

BEST AVAILABLE COPY